

Arjan: rifampicine en methadon

Freek van Holten • en Els Noorlander

Opiaatafhankelijke patiënten worden vaak behandeld met methadon. Meestal verloopt dat zonder veel problemen, maar soms is het complex, vooral als andere medicijnen interfereren met de werking van methadon. Voorbeelden zijn anti-epileptic carbamazepine (Tegretol), het antidepressivum fluvoxamine (Fevarin), HIV-remmers, en ook het anti-tuberculose middel rifampicine, dat de werking van methadon vermindert. Bij de afbraak van methadon is het enzym CYP3A4 betrokken. Rifampicine is een enzyminductor, het versterkt de werking van dit enzym, waardoor de werkzaamheid van methadon afneemt en onthoudingsverschijnselen gaan optreden.

In de casus wordt het opnieuw instellen van de methadondosis beschreven bij een patiënt die een tijdlang met rifampicine was behandeld.

Achtergrond

Arjan is 39, verslaafd aan vooral heroïne, cocaïne en benzodiazepinen. Hij gebruikte langdurig 80 mg. methadon per dag. Lichamelijk is zijn toestand matig, hij is seropositief op hepatitis B en C en op HIV. Arjan loopt slecht vanwege oude fracturen en heeft chronische bronchitis, waarvoor hij salbutamol inhaler (Ventolin) gebruikt. Verder is hij bekend met schizofrenie, waarvoor penfuridol (Semap) en dexetimide (Tremblex) zijn voorgeschreven.

In 2003 kreeg hij tuberculose waarvoor hij rifampicine en isoniazide kreeg. Daardoor nam de werking van zijn methadondosis af en deze dosering moest dus omhoog.

Vanwege zijn dakloze leefstijl werd besloten de totale behandeling van de tuberculose klinisch te doen. Om de 'craving' naar opiaten verder te minimaliseren kreeg hij ten slotte 360 mg. methadon per dag. Het bleek lastig Arjan langere tijd op een afdeling te behandelen; er ontstonden regelmatig conflicten die met zijn verslavingsgedrag samenhingen. Datzelfde gedrag maakte opname in een somatisch ziekenhuis onhaalbaar. Na overleg tussen meerdere instellingen voor verslavingszorg en daklozenzorg werd geregeld dat Arjan steeds enkele weken wisselend op verschillende afdelingen in Rotterdam kon worden opgenomen.

Nadat de tuberculose adequaat was behandeld, moest de torenhoge methadondosis weer worden aangepast om een overdosis te voorkomen. Enerzijds zou een overdosis extra gevaarlijk zijn vanwege Arjan's matige lichamelijke en psychische conditie, anderzijds zouden onthoudingsverschijnselen kunnen leiden tot hernieuwd en in deze situatie gevaarlijk opiaatgebruik. Besloten werd hem op te nemen op de intensieve zorgafdeling voor dubbele diagnose patiënten van het Delta Psychiatrisch Centrum te Poortugaal, LooDDs III.

Het bleek lastig informatie te vinden over geschikte afbouwschema's voor methadon na het staken van rifampicine. In de literatuur werden wel veelvuldig waarschuwingen gevonden over de risico's van de combinatie rifampicine- methadon, en uitleg over de enzyminductie, maar geen praktische adviezen over doseringen en afbouwschema's. Geraadpleegde collega's, onder andere van het consultatiebureau voor tuberculosebestrijding, hadden ook geen ervaring met een dergelijk hoge dosis methadon. LooDDs III zou een eigen aanpak moeten ontwikkelen. De farmacoloog van het ziekenhuis, prof. dr. Anton Loonen, werd geraadpleegd en hij liet weten dat we niet bang hoefden te zijn voor een zeer snelle

Freek van Holten (✉)
Freek van Holten, Delta Psychiatrisch Centrum Poortugaal,
waarnemend unithoofd LooDDs III

overdosis, omdat de werking van de rifampicine na het staken nog een tijd zou doorgaan. Hij adviseerde de rifampicine te stoppen en de methadon eerst met een kwart en een week later weer met een kwart te verlagen. De methadondosering kon nauwkeuriger worden bepaald op geleide van het klinische beeld, en wekelijks kon de methadonbloedspiegel worden bepaald.

Uitvoering

Aan de klinisch chemicus van het ziekenhuis, dr. H. Goldschmidt, werd advies gevraagd. De bepaling van methadonbloedspiegels is in het laboratorium van het ziekenhuis niet gebruikelijk. Voor het bepalen van drugsgebruik is urinedrugsscreening immers meestal voldoende. Voor de bepaling van de methadonspiegel in het bloed werd een eigen methode ontwikkeld. Hierbij werd gebruikt gemaakt van een Gas Chromatografie – Massa Spectrometrie-methode, waarmee de bloedspiegel werd bepaald van methadon en van de belangrijkste werkzame metaboliet: 2-ethylidene-1,5-dimethyl-3,3-diphenylpyrrolidine (EDDP), die het meest relevant is.

Het volgende behandelingsplan werd afgesproken:

Arjan kreeg tijdelijk geen vrijheden van de afdeling, dat wil zeggen dat hij niet zonder begeleiding de afdeling kon verlaten. De behandelaars wilden voorkomen dat een overdosis zich zou afspelen buiten het gezichtsveld van de verpleging

De rifampicine werd gestaakt, de methadon werd verdeeld over vier giften per dag en per week met een kwart afgebouwd..

Tweemaal per dag werden pols en tensie gemeten, iedere methadondosis werd pas gegeven nadat twee verpleegkundigen allebei hadden geconstateerd dat er geen sprake was van sufheid en dat de gemeten tensie en pols een stabiele waarde hadden.

Bij iedere controle werd gelet op mogelijke onthoudingsverschijnselen. Hierbij was het ‘kwartet van Van Epen’ uitgangspunt: polsversnelling, pupilverwijding, pilo-erectie (kippenvel) en verhoogde darmperistaltiek.

Arjan had niet zoveel beschikbare bloedvaten meer, maar bleek gelukkig zelf nog soms te kunnen prikken in een kleine ader op de hand. Uiteindelijk is dit vier keer gelukt.

De afbouw van de methadondosering verliep voorspoedig. EDDP-bepalingen vonden plaats zes dagen voor de start van de afbouw, op de startdag en op de 7de en 11de dag. De tensiemeting en gedragsobservatie bleken in de praktijk goed houvast te geven. De tensie van Arjan was 120/85 voordat de afbouw begon.

Na de eerste dosisverlaging werden even wat lichte onttrekkingsverschijnselen waargenomen, deze verdwenen echter na drie dagen.

Op de vijfde dag was Arjan opeens erg slaperig, zijn tensie was toen al enige dagen stabiel op 110/70. Daarom werd de methadondosering op de zesde dag weer verlaagd met een kwart.

Op de negende dag kwam hij zelf melden dat hij zich suf voelde. Zijn tensie bleek toen te zijn gezakt naar 90/60. De methadondosering werd daarop tussentijds verlaagd van 180 mg naar 140 mg. Ontwenningverschijnselen bleven uit. Op de twaalfde dag werd het streefniveau bereikt, 120 mg. Na drie dagen van lichte onttrekkingsverschijnselen functioneerde Arjan weer als tevoren.

Vijf weken na de start van de afbouw kon Arjan zich opeens minder goed concentreren, viel vaak in slaap en klaagde weer over obstipatie. De dosering werd nog iets verlaagd naar 2 dd 50 mg, een goed hanteerbare dosis binnen de reguliere verslavingszorg. De labuitslagen bevestigden een geslaagde afbouw: de EDDP-waarde was in overeenstemming met de bedoeling niet gestegen, maar gedaald tot ongeveer de helft van de beginwaarde. Helaas weten we niet wat de EDDP spiegel was voordat Arjan ooit met rifampicine begon.

Arjans medewerking is natuurlijk zeer belangrijk geweest. Immers, men kan zoveel mogelijk uitgaan van objectieve observaties, maar een ervaren gebruiker weet zelf vaak het beste of hij de juiste methadondosis heeft. Dit ging niet helemaal probleemloos. Langdurig verslaafden zijn gewend aan lichamelijke ongemakken, en vinden die niet altijd belangrijk genoeg om te melden. Ten tweede vinden veel gebruikers een beetje te veel methadon (gek genoeg!) helemaal niet zo erg. Het was dus te verwachten dat Arjan zich er op zou richten liever iets te veel methadon te krijgen. Arjans medewerking was echter boven verwachting. Tot tweemaal toe is de methadonafbouw sneller gegaan omdat hij vertelde suf te zijn. Een enkele keer echter verzuimde Arjan om informatie door te geven. Op de dag na de start van de methadonafbouw werd hij opeens erg slaperig, terwijl er eerder lichte ontwenning te verwachten was. Er ontstond consternatie omdat het hele zorgvuldig opgestelde plan al direct niet leek te kloppen. Bij doorvragen bleek echter dat Arjan nog enkele tabletten valium had binnengesmokkeld. Dit was een goede aanleiding om nog wat extra uitleg te geven. Een week na de start van de afbouw vertelde Arjan dat hij al een week geen ontlasting had gehad. Hij had dat niet belangrijk genoeg gevonden om eerder te melden. Op straat gebeurde dat zo vaak....

Na het beëindigen van de observatie is voor Arjan onderdak geregeld in een sociaal pension.

Conclusie

De bloedspiegel van methadon stijgt sterk als een stof als rifampicine wordt gestaakt, en het is noodzakelijk de dosis weer aan te passen om intoxicatie te voorkomen. Die aanpassing kan gebeuren door gebruik te maken van zowel objectief vastgestelde, als van subjectieve verschijnselen.

Door goede samenwerking van de diverse disciplines en de medewerking van de patiënt bleek het haalbaar de methadon weer in te stellen zonder een overplaatsing naar een somatisch ziekenhuis.

Met dank aan: Prof. dr. A. Loonen, Delta Psychiatrisch Centrum Poortugaal; ing. L. Karreman, Deltalab; dr. L. Mostert,

laboratorium Dirkslandziekenhuis; dr. H. Goldschmidt, Deltalab; team LooDDs III.

Literatuur

- Driessen, F.M.H.M. (2004). *Methadon in Nederland*. Amsterdam: Universiteit van Amsterdam, Academisch proefschrift.
- Epen, J.H. van (2002). *Drugsverslaving en alcoholisme*. Houten: Bohn Stafleu van Loghum.
- Schalekamp, T., Brink van den, G., Hooijer, C., Jonghe de, F.E.R. E.R., Kahn, R.S., & Touw, D.J. (2002). *Interacties met Psychofarmaca*. Houten: Stichting Health Base.